

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (32)

Der CARMIL2 / RLTPR-Defekt

Volker Wahn, Berlin

2016/17 erschienen etwa zur selben Zeit 3 Publikationen, in denen eine homozygote Mutation bei CARMIL2/RLTPR (Capping Protein Regulator and Myosin 1 Linker 2/RGD Motif, Leucine Rich Repeats, Tropomodulin Domain and Proline-Rich Containing) beschrieben wurde, zunächst von Sorte HS et al. (2016) [7], Wang Y et al. (2016) [8] und kurz danach auch von Schober T et al. (2017) [6]. Später kamen weitere Arbeiten hinzu [1, 2, 3, 5], über die dann neue klinische Aspekte der Mutation hinzugefügt wurden. Eine mit CARMIL2 konkomitant auftretende homozygote Mutation bei PLEC1 ist möglich [4], aber wohl eher zufällig; Krankheitsbilder mit isolierten Mutationen bei PLEC1 werden eher den neuromuskulären Erkrankungen zugeordnet.

Symptomatik

Die möglichen klinischen Manifestationen lassen sich aus diesen Beobachtungen wie folgt zusammenfassen:

- Disseminierte EBV-positive Tumoren der glatten Muskulatur,
- Gedeihstörung,
- rezidivierende Infektionen der Atemwege und der Haut (Bakterien, Viren incl. HPV),
- mukokutane Candidiasis,
- Ösophagitis,
- sehr früh manifeste chronisch-entzündliche Darmerkrankung/eosinophile Gastroenteritis,
- invasive Tuberkulose,
- Allergien (Haut / Lunge).

Immunologische Befunde

Wesentliche immunologische Befunde sind:

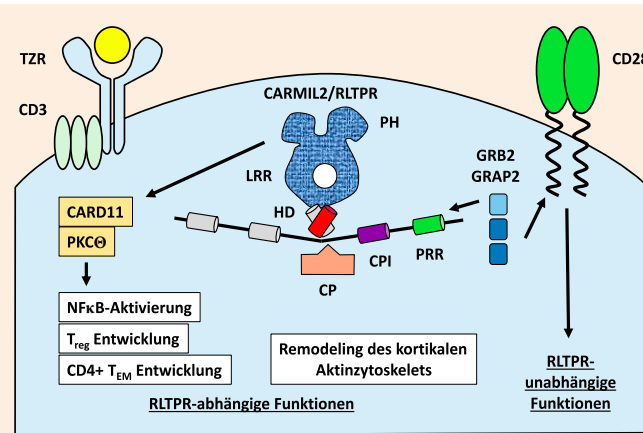
- Störung der T-Zell-Kostimulation über CD28,
- Störung der T-Zell-Aktivierung, Differenzierung und Funktion,
- starke Reduktion Foxp3-positiver regulatorischer und Memory-T-Zellen,
- Dominanz von Th2-, Reduktion von Th1-, Th17- und TFH-Zellen,
- Dominanz naiver CD4-positiver T-Zellen,
- Störung der zytoskelettalen Zellorganisation,

- Störung der IFN- γ -Synthese durch T- und NK-Zellen,
- Reduktion von Memory-B-Zellen, defiziente Antikörperbildung.

Die biologische Funktion des Genprodukts wird von Roncagalli et al. (2016) wie folgt beschrieben [6] (Abb.). Weitere Details zur Aktivierung von T-Zellen finden sich in diesem [Video](#).

Der Defekt ist also ein kombinierter Immundefekt, CID.

Abbildung 1. Darstellung der Abläufe in T-Zellen



Darstellung der Abläufe in T-Zellen, charakterisiert durch den T-Zell-Rezeptor (TZR) und das assoziierte CD3-Molekül. CARMIL2 / RLTPR (im Folgenden nur als CARMIL2 bezeichnet) ist ein komplexes Molekül mit diversen Domänen und dient in erster Linie der Verbindung des Signals

über CD28 zur Proteinkinase C θ . Es ist konstitutiv ein Dimer mit einer vermuteten Homodimerisierungsdomäne (HD). Das Capping Protein Interaction (CPI) Motiv ist konstitutiv mit dem Capping Protein (CP) verbunden. Es ist damit in der Lage, Aktinfilamente zu beeinflussen: Es wird vermutet, dass nach T-Zell-Aktivierung das kortikale Aktin-Zytoskelett remodeliert wird. Die Bedeutung der einzelnen Domänen von CARMIL2 ist unterschiedlich. Während das CPI-Motiv für eine wirksame Kostimulation über CD28 weitgehend verzichtbar ist, sind die LRR (leucine-rich repeat), PH (pleckstrin homology) und PRR (proline-rich region) Domänen unverzichtbar. Die exakte Rolle der Adaptermoleküle GRB2 (growth factor receptor bound protein 2) und GRAP2 (GRB2 related adapter protein 2) ist noch nicht geklärt. Es sei erwähnt, dass auch CARMIL2-unabhängige Signalwege existieren, auf die wir hier nicht näher eingehen.

Die Abbildung verdeutlicht, dass es bei Fehlen von CARMIL2 zu einer Störung der NF κ B-Aktivierung, der Entwicklung regulatorischer T-Zellen und CD4-positiver Effektor / Memory-T-Zellen sowie einer Störung des Aktinzytoskeletts kommt (CARD11 = Caspase recruitment domain-containing protein 11, identisch mit CARMA1 = CARD-containing MAGUK protein 1).

Fazit

Der Defekt bei CARMIL2/RLTPR ist ein neuer kombinierter Immundefekt mit einer komplexen klinischen Problematik: Infektionen durch Bakterien, Viren (HPV, EBV!) und Candida, früh manifeste chronisch-entzündliche Darmerkrankung so-

wie Allergien. Im Zentrum der Pathogenese steht die Unfähigkeit von T-Zellen,

kostimulatorische Signale über CD28 in die Zelle weiterzuleiten.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin | Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin | volker.wahn@charite.de

Literatur

- 1 Alazami AM, Al-Helale M, Alhissi S et al. Novel CARMIL2 Mutations in Patients with Variable Clinical Dermatitis, Infections, and Combined Immunodeficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 203
- 2 Atschekzei F, Jacobs R, Wetzke M et al. A Novel CARMIL2 Mutation Resulting in Combined Immunodeficiency Manifesting with Dermatitis, Fungal, and Viral Skin Infections As Well as Selective Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2019; 39(3): 274–276
- 3 Kurolap A, Eshach Adiv O, Konnikova L et al. A Unique Presentation of Infantile-Onset Colitis and Eosinophilic Disease without Recurrent Infections Resulting from a Novel Homozygous CARMIL2 Variant. *J Clin Immunol* 2019; 39(4): 430–439
- 4 Maccari ME, Speckmann C, Heeg M et al. Profound immunodeficiency with severe skin disease explained by concomitant novel CARMIL2 and PLEC1 loss-of-function mutations. *Clin Immunol* 2019; 10; 208:108228
- 5 Magg T, Shcherbina A, Arslan D et al. CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(11): 1788–1795
- 6 Roncagalli R, Cucchetti M, Jarmuzynski N et al. The scaffolding function of the RLTPR protein explains its essential role for CD28 co-stimulation in mouse and human T cells. *J Exp Med* 2016; 213(11): 2437–2457
- 7 Schober T, Magg T, Laschinger M et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nat Commun* 2017; 8: 14209
- 8 Sorte HS, Osnes LT, Fevang B et al. A potential founder variant in CARMIL2 / RLTPR in three Norwegian families with warts, molluscum contagiosum, and T-cell dysfunction. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4(6): 604–616
- 9 Wang Y, Ma CS, Ling Y et al. Dual T cell- and B cell-intrinsic deficiency in humans with biallelic RLTPR mutations. *J Exp Med* 2016; 213(11): 2413–2435